

## 专利合作条约

PCT

专利性国际初步报告

(PCT 第II章)


(PCT36 和细则 70)

|   |   |  |
|---|---|--|
| 申请人或代理人的档案号<br>IEC030034PCT   | 关于后续行为 参见 PCT/IPEA/416 表                  |  |
| 国际申请号<br>PCT/CN03/01046   | 国际申请日(日/月/年)<br>05.12 月 2003 (05.12.2003) | 优先权日(日/月/年)<br>05.12 月 2002 (05.12.2002) |
| 国际专利分类(IPC)或者国家分类和 IPC 两种分类<br>IPC(7) A61K31/37, C07D311/20, A61P13/12, 3/10, 9/10, 9/12, 35/00 |   |  |
| 申请人<br>中国医学科学院药物研究所 等   |   |  |

1. 本报告是国际初步审查单位根据条约 35 做出的国际初步审查报告, 并依照条约 36 将其传送给申请人。
2. 本报告共计 3 页, 包括扉页。
3. ☒ 本报告还有附件,
- a. ☒ (传送给国际局和申请人) 共计 3 页, 包含
- ☒ 修改后的并且作为本报告基础的说明书修改页、权利要求书修改页和/或附图修改页, 和/或对  
本国际初步审查单位所做出的更正页(见 PCT 细则 70.16 和行政规程 607)。
- ☐ 国际初步审查单位认为修改超出原始公开范围的废除页, 参见第 I 栏第 4 项和补充栏。
- b. ☐ (传送给国际局) 共计 (指明电子载体的类型和数量) \_\_\_\_\_, 包含有在与序列列表有关的补充栏中  
指明的计算机可读形式的序列列表和/或与其相关的表格。(行政规程 802)

3. 本报告包括关于下列各项的内容:

- I ☒ 报告的基础
- II ☐ 优先权
- III ☐ 不做出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV ☐ 缺乏发明的单一性
- V ☒ 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见; 支持这种意见的引证和解释
- VI ☐ 引用的某些文件
- VII ☐ 国际申请中的某些缺陷
- VIII ☐ 对国际申请的某些意见

|  |  |
|--|--|
| 提交要求书的日期<br>05.7 月 2004 (05.07.2004)                                       | 完成本报告的日期<br>11.10 月 2004 (11.10.2004)  |
| 中华人民共和国国际知识产权局 IPEA/CN<br>中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)<br>传真号: (86-10)62019451 | 授权官员<br><br>电话号码 (86) 62085256 |

PCT/IPEA/409 表(扉页)(2004 年 1 月)

## I. 报告的基础

1. 关于所使用的语言, 除本项下另有说明外, 本书面意见基于的语言为提交本国际申请时所使用的语言。

☐ 本书面意见基于原始语言的使用后述语言之译文 \_\_\_\_\_,

这种语言是

☐ 为了国际检索而提交的译文所使用的语言(细则 12.3 和 23.1 (b))。

☐ 为了国际申请的公布而提交的译文所使用的语言(细则 12.4)。

☐ 为了国际初步审查而提交的译文所使用的语言(细则 55.2 和/或 55.3)。

2. 关于国际申请中各个部分, 本报告基于(申请人为答复受理局根据条约 14 所发通知而提交的替换页, 在本报告中视为“原始提交”的文件, 不作为本报告的附件)

☐ 原始提交的国际申请。

☒ 说明书, 第 1-56 页 原始提交的,  
第 \_\_\_\_\_ 页 初审单位收到的,  
第 \_\_\_\_\_ 页 初审单位收到的。

☒ 权利要求, 第 \_\_\_\_\_ 页, 原始提交的,  
第 \_\_\_\_\_ 页, 按条约 19 条修改的(附有说明),  
第 57-59 页 23.9 月 2004 提交的 初审单位收到的,  
第 \_\_\_\_\_ 页 初审单位收到的。

☐ 附图, 第 \_\_\_\_\_ 页, 原始提交的。  
第 \_\_\_\_\_ 页\*, 初审单位收到的,  
第 \_\_\_\_\_ 页\*, 初审单位收到的。

☐ 序列表和/或相关表格——参见与序列表有关的补充栏。

3. 修改导致以下内容的删除:

☐ 说明书, 第 \_\_\_\_\_ 页  
☒ 权利要求, 第 1-2 项  
☐ 附图, 第 \_\_\_\_\_ 页, 图 \_\_\_\_\_  
☐ 序列表(具体说明) \_\_\_\_\_  
☐ 与序列表相关的表格(具体说明) \_\_\_\_\_

4. ☐ 由于本报告附件的(某些)修改, 如下所列, 被认为超出了原始公开的范围, 如补充栏所示, 因此本报告是按照没有修改的情况做出的(细则 70.2(c))。

☐ 说明书, 第 \_\_\_\_\_ 页  
☐ 权利要求, 第 \_\_\_\_\_ 项  
☐ 附图, 第 \_\_\_\_\_ 页, 图 \_\_\_\_\_  
☐ 序列表(具体说明) \_\_\_\_\_  
☐ 与序列表相关的表格(具体说明) \_\_\_\_\_

\*如果第 4 项适用, 一些或全部的文件页可能做出“废除”标记。

V. 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见；支持这种意见的引证和解释

1. 意见

|           |           |   |
|-----------|-----------|---|
| 新颖性(N)    | 权利要求 1-18 | 是 |
|           | 权利要求      | 否 |
| 创造性(IS)   | 权利要求 1-18 | 是 |
|           | 权利要求      | 否 |
| 工业实用性(IA) | 权利要求 1-18 | 是 |
|           | 权利要求      | 否 |

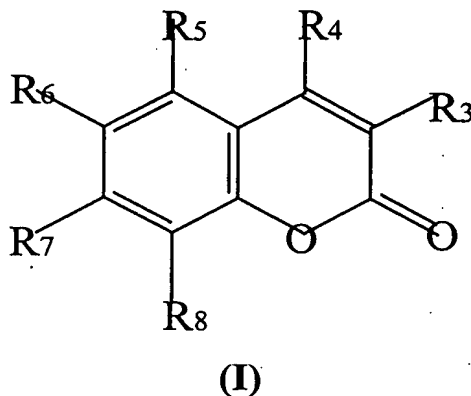
2. 引证和解释 (细则 70.7)

权利要求 1-18 具有新颖性、创造性。D1、D2 和 D3 均没有公开与本发明结构相同的香豆素类化合物的制剂，并且不能推出其制剂所具有的用途。因此权利要求 1-18 具有新颖性和创造性，符合 PCT 条约第 33 (2)、(3) 的要求。

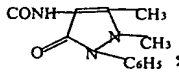
权利要求 1-18 具备实用性。这里所述的化合物、组合物是可以在产业中制备和使用的，符合 PCT 条约第 33 (4) 要求的实用性。

# 权 利 要 求 (修改)

1. 一种如通式 (I) 所示的化合物



其特征在于,

$R_3$ 选自H, 羧基, 酯基, 5'-(苯基噁二唑基-2'), 5'-(吡啶基-4''-噁二唑基-2'), ,  $CONHR_9$ ,

其中 $R_9$ 选自 $C_2$ — $C_8$ 脂肪酸, 苯甲酰氨基, 异烟酰氨基, 未取代、单取代或多取代的苯基, 苯环上的取代基可以为OH,  $C_1$ — $C_8$ 烷氧基,  $CF_3$ , 羧基, 酯基,  $OCH_2CO_2H$ ,  $NO_2$ , 卤素,  $SO_3H$ ,  $SO_2NHR_{11}$ ,

其中 $R_{11}$ 选自H, 脒基, 2''-噻唑基, 3''-(5''-甲基异噁唑基), 2''-嘧啶基, 2''-(4'',6''-二甲基嘧啶基), 4''-(5'',6''-二甲氧基嘧啶基);

$R_4$ 选自H,  $CONHR_{10}$ ,  $R_{10}$ 选自 $C_2$ — $C_8$ 脂肪酸, 苯甲酰氨基, 异烟酰氨基, 未取代、单取代或多取代的苯基, 苯环上的取代基可以为OH,  $C_1$ — $C_8$ 烷氧基,  $CF_3$ , 羧基, 酯基,  $OCH_2CO_2H$ ,  $NO_2$ , 卤素,  $SO_3H$ ,  $SO_2NHR_{12}$ , 其中 $R_{12}$ 为脒基, 2''-噻唑基, 3''-(5''-甲基异噁唑基), 2''-嘧啶基, 2''-(4'',6''-二甲基嘧啶基), 4''-(5'',6''-二甲氧基嘧啶基);

$R_5$ 选自H,  $C_1$ — $C_4$ 的烷基;

$R_6$ 选自H,  $C_1$ — $C_{12}$  的烷基, 卤素,  $NO_2$ ,  $CONHR_{13}$ , 其中 $R_{13}$ 选自取代苯基;

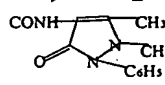
$R_7$ 选自H, OH,  $C_1$ — $C_4$  烷基, 烷氧基, 羧基烷氧基,  $OCH_2CONHR_{14}$ , 其中 $R_{14}$ 为未取代、单取代、多取代苯基, 苯环上的取代基可以是 OH,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2C_2H_5$ ,  $NO_2$ ;

$R_8$ 选自H,  $C_1$ — $C_4$  烷基,  $C_1$ — $C_4$  烷氧基,  $NO_2$ ;

条件是, 当 $R_3$ ,  $R_5$ 和 $R_5$ 皆为H且 $R_7$ 为OH时,  $R_4$ 和 $R_7$ 不为选自H,  $C_{1-6}$  烷基或 $C_{1-6}$  烷氧基的基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于,

$R_3$ 选自H,  $COOH$ ,  $CO_2C_2H_5$ , 5'-(苯基噁二唑基-2'), 5'-(吡啶基-4''-

噁二唑基-2'), ,  $CONHR_9$ , 其中  $R_9$  为 n-丁酸基, o-, m-, p-苯酚基, o-, m-, p-苯甲酸基, o-, m-, p-苯甲酸酯基, 甲氧苯基, 3'-水杨酸基, 4'-水杨酸基, m- $CF_3$ -苯基, 3'- $CF_3$ -4'- $NO_2$ -苯基, 2'- $COOH$ -4'-I 苯基, 异烟酰氨基, 苯甲酰氨基, 3'-羧基亚甲氧基苯基, 4-氯磺酰苯基, 4-胍磺酰苯基, 4-(2'-噻唑氨基磺酰)苯基, 4'-(5'-甲基异噁唑-3'-氨基磺酰)苯基, 4-嘧啶氨基磺酰苯基, 4-(4'',6''-二甲基嘧啶氨基磺酰)苯基, 4'-(5'',6''-二甲氧基嘧啶)氨基磺酰苯基;

$R_4$ 选自H,  $CONHR_{10}$ ,  $R_{10}$ 为H, 4- $COOH$ -苯基, 4- $CO_2C_2H_5$ -苯基, 3- $CF_3$ -苯基;

$R_5$ 选自H,  $CH_3$ ;

$R_6$ 选自H,  $C_2H_5$ , n- $C_6H_{13}$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , Cl, Br,  $CONHR_{13}$ , 其中 $R_{13}$ 为4-苯甲酸和4-苯甲酸乙酯;

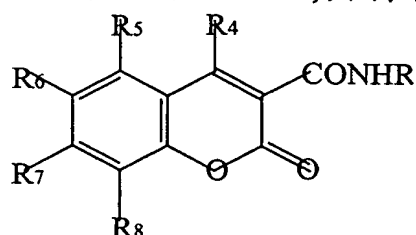
$R_7$ 选自H, OH,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CONHR_{14}$ , 其中 $R_{14}$ 为苯基, o-, m-, p-羟基苯基, o-, m-, p-羧基苯基, 4'-乙氧羰基苯基, 3'-

乙氧羰基苯基, 3'-三氟甲基苯基, 3'-三氟甲基, 4'-硝基, 苯基, 4'-甲氧苯基, 4'-水杨酸基, 3'-水杨酸基;

$R_8$ 选自H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ;

条件是, 当 $R_3$ ,  $R_5$ 和 $R_5$ 皆为H且 $R_7$ 为OH时,  $R_4$ 和 $R_7$ 不为选自H,  $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团。

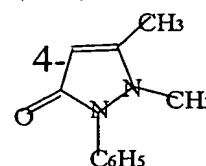
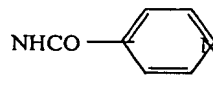
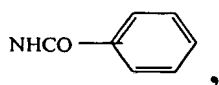
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 如通式(Ia)所示



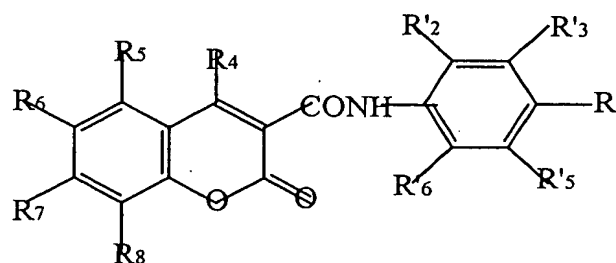
Ia

其中,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ 的定义同权利要求1相同,

$R=(CH_3)_3COOH$ ,



4. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 如通式(Ib)所示

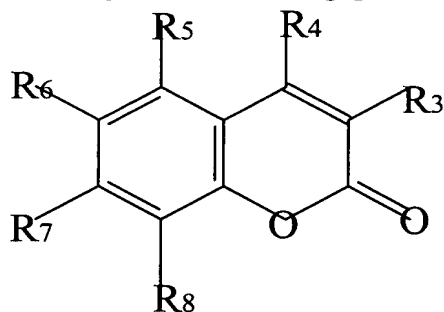


Ib

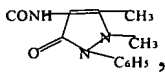
其中  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ 的定义同权利要求1相同;

## C L A I M S

1. A compound represented by the following general formula (I)



(I)

characterized in that  $R^3$  is selected from the group consisting of H, carboxyl, alkyloxycarbonyl, 5'-(phenyloxadiazol-2'-yl), 5'-(pyridyl-4''-oxadiazol-2'-yl), ,  $\text{CONHR}_9$ , wherein  $R_9$  is selected from the group consisting of  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$  fatty acid, benzoxamido, isonicotinamido, un-substituted or mono- or multi-substituted phenyl wherein the substituent may be hydroxyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  alkoxy,  $\text{CF}_3$ , carboxyl, alkyloxycarbonyl,  $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ , halogen,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}_{11}$ , wherein  $R_{11}$  is selected from the group consisting of hydrogen, amidino, 2''-thiazolyl, 3''-(5''-methylisooxazolyl), 2''-pyrimidinyl, 2''-(4'', 6''-dimethylpyrimidinyl), 4''-(5'', 6''-dimethoxypyrimidinyl);

$R_4$  is selected from the group consisting of hydrogen,  $\text{CONHR}_{10}$ , wherein  $R_{10}$  is selected from the group consisting of  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$  fatty acid, benzoxamido, isonicotinamido, un-substituted, mono- or multi-substituted phenyl wherein the substituent may be hydroxyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  alkoxy,  $\text{CF}_3$ , carboxyl, alkyloxycarbonyl,  $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ , halogen,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}_{12}$ , wherein  $R_{12}$  is selected from the group consisting of H, amidino, 2''-thiazolyl, 3''-(5''-methylisooxazolyl), 2''-pyrimidinyl, 2''-(4'', 6''-dimethylpyrimidinyl), 4''-(5'', 6''-dimethoxy pyrimidinyl);

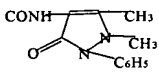
$R_5$  is selected from the group consisting of H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl;

$R_6$  is selected from the group consisting of H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$  alkyl, halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONHR}_{13}$ , wherein  $R_{13}$  is substituted phenyl;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of H, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or alkoxy, carboxylalkylenoxy, OCH<sub>2</sub>CONHR<sub>14</sub>, wherein R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of un-substituted, mono- or multi- substituted phenyl wherein the substituent may be hydroxyl, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub> is selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or alkoxy, NO<sub>2</sub>;

provided that, in case that R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>5</sub> are H and R<sub>7</sub> is OH, R<sub>4</sub> and R<sub>7</sub> are not groups selected from H, C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy.

2. The compound according to claim 1, characterized in that R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of H, COOH, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 5'-(phenyloxadiazol-2'-yl), 5'-(pyridyl-4''-oxadiazol-2')-yl, , CONHR<sub>9</sub>, wherein R<sub>9</sub> is n-butyric acid, o-, m-, p-phenol, o-, m-, p-carboxyl-phenyl, o-, m-, p-alkyloxycarbophenyl, methoxyphenyl, 3'-hydroxy-4'-carboxyphenyl, 3'-salicylyl, 4'-salicylyl, m-CF<sub>3</sub>-phenyl, 3'-CF<sub>3</sub>-4'-NO<sub>2</sub>-phenyl, 2'-CO<sub>2</sub>H-4'-I-phenyl, isonicotinamido, benzoxamido, 3'-carboxy-methylenoxyphenyl, 4'-amidossulfonylphenyl, 4'-guanidinosulfonylphenyl, 4'-(2''-thiazolamidossulfonyl)phenyl, 4'-(5''-methylisooxazolyl-3''-amidossulfonyl)phenyl, 4'-(pyrimidinyl-2''-amidossulfonyl)phenyl, 4'-(4'',6''-dimethylpyrimidinyl-2''-amidossulfonyl)phenyl, 4'-(5'',6''-dimethoxypyrimidinyl-4''-amidossulfonyl)phenyl;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of H, CONHR<sub>10</sub>, wherein R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of H, 4'-CO<sub>2</sub>H-phenyl, 4'-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>phenyl, 3'-CF<sub>3</sub>-phenyl;

R<sub>5</sub> is selected from the group consisting of H, CH<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, Cl, Br, CONHR<sub>13</sub>, wherein R<sub>13</sub> is selected from the group consisting of 4-benzoic acid and ethyl 4-benzoate;

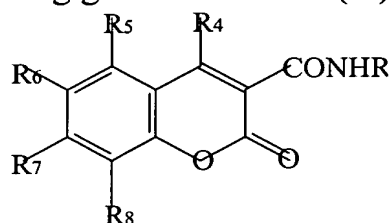


$R_7$  is selected from the group consisting of H, OH,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CONHR_{14}$ , wherein  $R_{14}$  is selected from the group consisting of phenyl, o-, m- and p-hydroxyphenyl, o-, m- and p-carboxylphenyl, m- and p-ethoxycarbonylphenyl, m- $CF_3$ -phenyl, m- $CF_3$ -p- $NO_2$ -phenyl, p- $CH_3O$ -phenyl, 4-salicylyl, 3-salicylyl;

$R_8$  is selected from the group consisting of H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ;

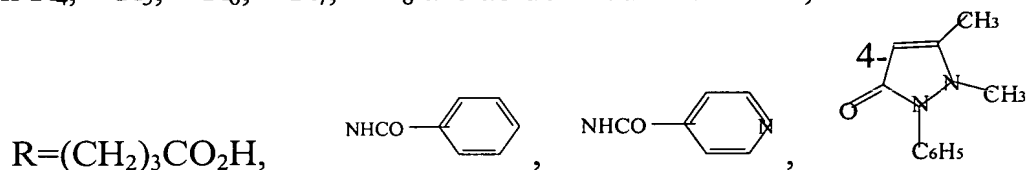
provided that, in case that  $R_3$ ,  $R_5$  and  $R_5$  are H and  $R_7$  is OH,  $R_4$  and  $R_7$  are not groups selected from H,  $C_{1-6}$  alkyl or  $C_{1-6}$  alkoxy.

3. The compound according to claim 1, characterized in that the compound is represented by the following general formula (Ia)

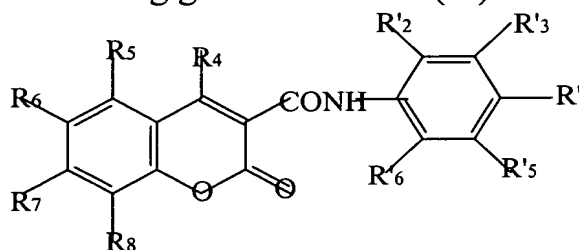


(Ia)

wherein  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  are as defined in claim 1,



4. The compound according to claim 1, characterized in that the compound is represented by the following general formula (Ib)



(Ib)

wherein  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , are as defined in claim 1,